

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.012

桂皮醛对酒精性胃粘膜损伤的防治研究进展

张朝阳¹, 杜婷¹, 谢姗¹, 陈蓉¹, 刘健¹, 蒋振²(川北医学院:¹ 临床医学院, ² 基础医学院生物化学教研室, 四川南充 637000)

Research progress of cinnamaldehyde on the prevention and treatment of alcoholic gastric mucosa injury

ZHANG Chao-Yang¹, DU Ting¹, XIE Shan¹, CHEN Rong¹, LIU Jian¹, JIANG Zhen²¹School of Clinical Medicine, ²Department of Biochemistry, School of Basic Medical Science, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

[Abstract] With the prevalence of drinking culture, the incidence of gastrointestinal bleeding and gastritis caused by excessive alcohol consumption in China is increasing year by year. Clinically, the drugs used to prevent gastric mucosal injury are mainly represented by ranitidine hydrochloride, but there is significant damage to liver and kidney function. Cinnamic aldehyde (cinnamon aldehyde, CA) is a main component of traditional Chinese herbal medicine cassia twig or cinnamon essential oil. Pharmacological experiments have proved that cinnamon hot water extract has obvious antiulcer effect, so its effective ingredients can be used for the treatment of gastric ulcer. Cinnamic aldehyde also has effect of analgesia, antispastic, antibacterial, and anti-tumor. It can also elevate white blood cell, prevent platelet from aggregating, and promoting blood circulation, with slight effect. This article reviews the structure, main functions and effects of cinnamic aldehyde and its therapeutic effect on alcoholic gastric mucosa injury.

[Keywords] cinnamon aldehyde; alcohol; gastric mucosal injury

[摘要] 随着饮酒文化的盛行,我国因酒精摄入过量引起的胃肠道出血以及胃炎的发病率呈现逐年上升趋势。临床上用于预防胃粘膜损伤的药物主要以盐酸雷尼替丁为代表,但对肝肾功能有较大损伤。桂皮醛(CA)是中国传统中药材桂枝或肉桂挥发油的主要成分。药理实验证明,桂皮热水提取物的抗溃疡作用较为明显,其有效成分可以用于胃溃疡的治疗,此外桂皮醛还具有镇痛解痉、抗菌、升高白细胞、抗血小板聚集、抗肿瘤、促进血液循环等作用,且毒副作用低。本文从桂皮醛的结构、主要功能、功效及对酒精性胃粘膜损伤的治疗效应展开综述。

[关键词] 桂皮醛;酒精;胃粘膜损伤

[中图分类号] R573.1 **[文献标识码]** A

0 引言

随着生活节奏的加快和压力的增大,饮酒已成为人们日常生活习惯,但是过多饮酒会造成胃粘膜的损伤,出现酒精相关性胃疾病。饮用酒中的主要成分为乙醇,可以溶于脂质从而进入胃壁内,引起胃粘膜的损伤^[1],加上胃液中氢离子回渗入粘膜上皮细胞,导致组胺、5-羟色胺和肝素释放,引起粘膜下动脉短路,毛细血管压力升高与通透性增加,出现粘膜充血、红细胞渗出、胃粘膜糜烂出血等胃粘膜损伤,最终可导

致胃穿孔以及消化道大出血等,严重威胁患者的生命安全^[2]。近年来,研究表明,胃粘膜的损伤与组织中前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的减少、肿瘤坏死因子- α (tumornecrosis factor- α , TNF- α)的增加有关。另外,乙醇进入肝脏后经过乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、肝微粒体乙醇氧化酶系统(microsomal ethanol oxidase system, MEOS)和过氧化氢酶(hydrogen peroxidase, HPD)氧化成乙醛,其局部毒性作用可能与

收稿日期:2018-03-16;接受日期:2018-05-04

基金项目:四川省大学创新创业项目(201710634074);四川省教育厅重点项目(17ZA0180)

作者简介:张朝阳,本科生。E-mail:1247949813@qq.com

通讯作者:蒋振,博士,讲师。研究方向:生物化学与分子生物学。E-mail:royzhen@126.com

胃癌的发生相关。目前,酒精相关性胃粘膜损伤发病机制的临床研究尚不够深入,临床表现也复杂多样,因此找到一种可以有效防治酒精相关性胃粘膜损伤的药物具有广阔的临床应用前景。

近年来,关于桂皮醛(cinnamon aldehyde, CA)对酒精性胃粘膜损伤的相关研究较多,本文综述如下。

1 当前治疗酒精性胃粘膜损伤药物存在的问题

目前,临床上广泛应用于抗胃粘膜损伤的药物有奥美拉唑、兰索拉唑、氢氧化镁、H₂-受体阻滞剂等,疗效虽好,但会出现头晕、头痛、恶心、腹泻等不良反应^[3-4]。治疗胃粘膜损伤的药物还有雷贝拉唑,它是质子泵抑制剂中非常典型的一种,具有快速抑制胃酸分泌、迅速缓解胃痛等症状、个体差异较小和安全性较高等特点,但是有少数患者对其治疗的敏感性较低且疗效较差,治愈后易复发^[5]。

另外,替普瑞酮为萜烯类的一种,也具有广谱抗溃疡作用,可促进胃粘膜、胃粘液中主要的再生防御因子、高分子糖蛋白、磷脂的合成与分泌,提高胃粘液中的重碳酸盐,但可引起肝功能障碍、黄疸、腹泻、腹痛、头痛等副作用。

2 桂皮醛的结构及其主要功效

2.1 桂皮醛的结构

桂皮醛又名肉桂醛、苯丙烯醛,其化学结构式见图1。桂皮醛是桂皮的主要成分,也是中药复方麻黄汤的有效物质,属于苯丙醛类。自然界中天然存在的桂皮醛均为反式异构体,呈浅黄色油状液体,有强烈的肉桂气味,该分子为一个丙烯醛上连接一个苯基,因此可被认为是一种丙烯醛衍生物。由于分子具有烯醛结构,故对光和氧气稳定性不佳,微溶于水,溶于乙醇、乙醚、氯仿。其化学分子式C₉H₈O,相对分子质量132.16。桂皮醛颜色是因为 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁而产生的,而共轭结构的存在使得桂皮醛的吸收光谱进入可见光波段^[6]。

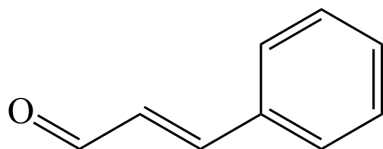


图1 桂皮醛化学结构式

2.2 桂皮醛的主要功效

日常生活中,桂皮由于气味芳香,常作为香料用来烹调食物。除此之外,在药用方面,桂皮的功效与作用还有很多,如能防治糖尿病,健脾暖胃,治疗前列腺增生等。马悦颖等^[7]的实验证明了桂皮醛为桂枝汤解热、镇痛、抗炎的主要有效成分。桂皮醛可能是桂枝汤治疗多种发热性和炎症性疾病药理学基础。现代医学还发现由于桂皮醛含有类似胰岛素的成分,能够降低机体血糖及胆固醇含量,起到降低血糖浓度的作用,故具有减肥瘦身的功效。同时桂皮醛有健胃益脾、调理肠胃的作用,还能够驱寒止痛,治疗心痛腹胀等病症。桂皮中含有苯丙烯酸类化合物,可以提升前列腺部位的血流量,促进局部的血液循环,因此对前列腺增生有一定的辅助治疗功效。现代药理研究^[8]发现,桂皮醛还具有暖胃祛寒、活血化淤、舒筋止泻的功效,临床上多用于缓和肠胃刺激、强心、改善微循环、抗炎、抗血小板凝集等。

3 桂皮醛对酒精性胃粘膜损伤的治疗效应

现有研究表明,桂皮醛不仅具有多种生物学活性,而且对酒精等造成的应激性溃疡有良好的预防和修复作用,其促进酒精性胃粘膜损伤修复的主要机制如下。

3.1 桂皮醛在胃肠道的抗炎抗菌作用

朱春霞等^[9]的实验表明桂皮醛通过下调TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ B、TRIF mRNA及TLR2、TLR4、MyD88、TRIF蛋白表达,进而阻断TLRs/MyD88分子信号通路中的MyD88依赖性和非依赖性途径,减少IL-1 β 、TNF- α 等相关炎症因子的生成。除此之外,体外实验研究^[10]证明桂皮醛能够明显抑制炎症因子的活性,桂皮醛通过抑制细胞PGE₂、NO、TNF- α 的分泌,下调膜相关前列腺素合酶-1(membrane-associated prostaglandin synthase 1, mPGES-1)和环氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2) mRNA表达,从而起到抗炎的作用。

桂皮醛的抗炎作用在胃肠相关疾病中表现明显,有实验^[11]发现桂皮醛可以显著抑制幽门螺杆菌感染的胃上皮细胞分泌IL-8的表达,抑制炎症细胞释放炎症介质,并且能显著抑制炎症所致水肿,对脂多糖(LPS)所致大鼠外周血白细胞、淋巴细胞百分数、淋巴细胞计数的增多有抑制作用,在发挥抗炎作用的同时不损害胃粘膜。桂皮醛也可以抑制中性粒细胞趋

化作用,降低肥大细胞介导的促炎症介质的释放和表达。研究^[12]表明桂皮醛可以通过与磷脂酰肌醇3激酶或重组人丙酮酸脱氢酶激酶同工酶-1 中半胱氨酸残基硫酸化作用来调节单核细胞或巨噬细胞介导的炎症反应。

3.2 桂皮醛对胃粘膜屏障的保护作用 Tankam等^[13]以不同胃溃疡小鼠模型为研究对象,研究了肉桂饮食对胃的保护作用。其动物实验表明肉桂粉饮食对压力、酒精、盐酸和口服阿司匹林引起的小鼠胃溃疡有显著的保护作用,且肉桂粉的活性化合物则被鉴定为桂皮醛。实验结果表明,定期摄入肉桂粉可以通过细胞保护和胃碳酸氢盐屏障加强机制起到预防胃粘膜损伤的作用。

3.3 桂皮醛对胃肠道的解痉挛和改善微循环作用

董万超^[14]发现肉桂油可以促进唾液及胃液分泌,增强消化功能,同时还能够解除内脏平滑肌痉挛,缓解肠道痉挛性疼痛。桂皮醛还具有类似罂粟碱样作用,能够对抗乙酰胆碱、组胺所致的离体肠管痉挛,抑制由酒精等引起的小鼠刺激性胃溃疡的形成。

李艳等^[15]的研究表明,桂皮醛能增强机体消化功能,起到缓和刺激胃肠的作用,同时排除消化道的积气,解除内脏平滑肌痉挛,缓解胃肠痉挛性疼痛。另外,桂皮醛能够显著延长小鼠断尾后的出、凝血时间,抑制血小板聚集,防止静脉或动脉血栓形成。桂皮醛可以通过增加胃黏膜血流量,扩张外周血管,改善微循环,起到抑制胃溃疡形成作用。

3.4 桂皮醛的抗胃癌作用 桂皮醛对体外培养的7种人肿瘤细胞具有直接的细胞毒作用,同时也能诱导其发生细胞凋亡。黄敬群等^[16]的实验通过建立胃癌裸鼠移植瘤模型发现桂皮醛可阻滞细胞从S期进入G2/M期,从而使S期的细胞大量堆积,阻断了细胞增殖周期进程,使肿瘤细胞增殖受到抑制。冯程程等^[17]的实验发现,随着桂皮醛药物浓度的增大,其对肿瘤细胞的抑制率也明显增大。这可能与内源性凋亡途径的激活有关,表明桂皮醛对人胃癌细胞BGC-823的增殖具有明显的抑制作用,并能诱导其凋亡。

4 桂皮醛的保存、药效、活性、适应症及用法用量

目前,关于桂皮醛抗胃粘膜损伤的机制研究与其

临床应用仍存在以下问题。

4.1 桂皮醛的储存 桂皮醛对光线极为敏感,在溶液中易发生变化,使桂皮醛活性成分减少,严重影响桂皮醛制品的功效和使用价值,同时由于目前药材市场的桂枝商品常有以次充好的现象,因此建立良好的质量控制方法对确保该类药材的质量具有重要意义^[8]。

4.2 桂皮醛与抗胃粘膜损伤临床常用药的药效对比 桂皮醛在抗胃粘膜损伤作用过程中是否具有质子泵抑制剂类似效应还未发现相关文献及报道,同时也暂无桂皮醛与目前临床常用的抗胃粘膜损伤药物疗效之间的相关对比试验,因此在这方面还需要确切的实验研究来论证。

4.3 桂皮醛在治疗过程中药物活性的保持 黄敬群^[18]发现桂皮醛的代谢产物肉桂酸在富血小板血浆中抑制血小板聚集的作用会减弱,这提示桂皮醛本身也许具有生物活性,当转化为肉桂酸后就丧失了抑制血小板聚集的作用,即在应用桂皮醛的过程中需要尽量保持其生物活性。

4.4 桂皮醛的适应症及用法用量 桂皮醛在治疗胃粘膜损伤过程中存在药物剂量、剂型以及疗程难以掌控的情况,并且对于由其他原因引起的胃粘膜损伤,桂皮醛的治疗效应如何暂时还未知,而外科治疗虽创伤大,有一定的风险,且不适于基础条件较差的老年患者,但可以降低其复发率及并发症的发生。故在内科与外科治疗胃溃疡的比较中,内科治疗仍需进一步提高^[19]。

5 结语与展望

桂皮醛来源于常用的中草药,其毒性低、药理活性强、成本低廉,大量临床实践与实验研究已证实桂皮醛对消化系统、心血管系统等具有重要的药理作用,同时,其对肿瘤细胞具有直接的细胞毒作用,可能成为一种具有良好应用前景的能诱导肿瘤细胞凋亡的天然药物。但是目前对桂皮醛抗炎、抗肿瘤等药理活性的机制研究仍不够深入,切入点也较分散,不集中^[20]。因此,进一步研发桂皮醛的药用价值对开发利用桂皮醛药物资源具有重要的临床意义,其所带来的医学价值和经济利益必将为人们所重视。

【参考文献】

[1] 刘 艳. 阿司匹林相关胃肠黏膜损伤72例分析[J]. 山西职工医

学院学报,2011,21(4):60-61.

- [2] 刘颖,代振振,袁海峰,等. 蜂胶对大鼠急性酒精性胃损伤保护作用[J]. 中国公共卫生,2016,32(10):1336-1339.
- [3] 亓恒梁. 奥美拉唑联合快胃片治疗非甾体抗炎药引起的胃溃疡疗效观察[J]. 中国当代医药,2013,20(9):113-114.
- [4] 江山,陈壁亮,杨小敏. 以埃索美拉唑为基础的四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床研究[J]. 白求恩医学院学报,2013,11(4):296-297.
- [5] 李颖,何小勤,易默,等. 康复新液联合雷贝拉唑治疗酒精相关性胃粘膜损伤的临床效果[J]. 湖南师范大学学报,2015,12(4):67-69.
- [6] 梁国华,陈碧霞. 肉桂中桂皮醛的最新研究进展[J]. 医药前沿,2017,7(14):363-365.
- [7] 马悦颖,李沧海,李兰芳,等. 桂皮醛解热镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(12):1336-1339.
- [8] 林佳,徐丽珍,刘江云,等. 桂枝中桂皮醛、肉桂酸的含量与分布研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(23):1784-1787.
- [9] 朱春霞,顾祖莲,杨博,等. 虎杖苷-桂皮醛对MSU诱导的THP-1细胞痛风性关节炎模型的影响及机制[J]. 中药材,2017,40(7):1710-1713.
- [10] 张利青,张占刚,付岩,等. 桂皮醛药理作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(23):4568-4572.
- [11] Muhammad JS, Zaidi SF, Shaharyar S, et al. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in helicobacter pylori induced gastric inflammation. *Biol Pharm Bull*,2015,38(1):109-115.
- [12] Kim BH, Lee YG, Lee J, et al. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Mediators Inflamm*,2010,2010:529359.
- [13] Tankam JM, Sawada Y, Ito M. Regular ingestion of cinnamomi cortex pulveratus offers gastroprotective activity in mice [J]. *J Nat Med*,2013,67(2):289-295.
- [14] 董万超. 肉桂的利用及药理作用[J]. 特种经济动植物,2001,4(6):43.
- [15] 李艳,苗明三. 肉桂的化学、药理及应用特点[J]. 中医学报,2015,30(9):1335-1337.
- [16] 黄敬群,王四旺,罗晓星,等. 桂皮醛对裸鼠人胃癌细胞移植瘤生长及凋亡的影响[J]. 解放军药理学学报,2006,22(5):343-346.
- [17] 冯程程,邹玺,吴坚,等. 桂皮醛诱导人胃癌 BGC-823 细胞凋亡及相关分子机制的探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2013,15(5):920-925.
- [18] 黄敬群. 桂皮醛抗血栓和抗肿瘤作用的体内研究[D]. 西安:第四军医大学,2006.
- [19] 刘俊杰. 外科与内科治疗胃溃疡临床疗效比较[J]. 现代医药卫生,2013,29(8):1226-1227.
- [20] 徐锋,王德健,王凤,等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4653-4657.